

动脉粥样硬化 —— 一种慢性炎症过程

徐 也 鲁

(上海第二医科大学, 上海 200025)

徐也鲁, 男, 教授, 曾任上海第二医科大学病理生理学教研室主任。系中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会主要发起人和组织者之一, 中国病理生理学会实验血液学专业委员会主要发起人之一。历任中国病理生理学会常务理事、中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会副主任委员、中国病理生理学会实验血液学专业委员会副主任委员、上海生理科学会副理事长、《中国动脉硬化杂志》常务编委。主要从事血液凝固与动脉粥样硬化的研究, 曾获得国家科学技术进步二等奖。



动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 发病机理的研究已经经历了一个半世纪, 主要是围绕三种学说: 脂质浸润学说、血栓形成学说和损伤反应学说。Virchow 曾提出 As 是一种炎症的观点, 但一直未被广泛接受。随着研究逐步深入, 一些化学因子和细胞因子不断检出, 近年来又重新提出了 As 是炎症的观点, 认为 As 的表现符合炎症表现的普遍规律^[1~3]。Ross R 教授^[1]较系统全面地综述了近年文献, 以新的论据在他的损伤反应学说的基础上, 明确提出“As 是一种炎症性疾病”。他指出在 As 形成中的细胞间相互作用与肝硬化、类风湿性关节炎、肾小球硬化、肝纤维化和慢性胰腺炎等慢性炎症纤维增生性疾病无明显不同。所不同的是各种组织器官各具有不同的表现形式。像其他炎症一样, As 的病理表现也具有炎症病理的基本表现形式, 即变质、渗出和增生。在炎症过程中最具标志性的因子 C- 反应蛋白, 被认为是 As 发生发展中极具敏感性的检测指标^[4~6]。而这些变化都是因各种损伤而引起的机体的反应。致损伤因素是多种多样的, 以往研究得最多的是脂质代谢异常, 在 As 发生发展中是损伤内皮和平滑肌的主要因素。氧化型低密度脂蛋白 (oxidative low density lipoprotein, ox-LDL) 对单核细胞具有趋化性, 能上调内皮细胞产生单核细胞刺激因子 (MCSF) 和单核细胞趋化因子 (MCP-1)。使单核巨噬细胞募集增殖, 并使巨噬细胞分化成泡沫细胞。此外还可使一些细胞成分活化, 分泌化学因子和细胞因子以及一些致炎症因子, 参与 As 的形成和发展^[7]。文献[8, 9]报道, 炎症可诱导 LDL 的氧化修

饰。而修饰的 LDL 可进一步导致动脉内膜的炎症过程。高甘油三酯低 HDL 病人血浆中细胞间粘附分子 (ICAM)、血管细胞粘附分子 (VCAM-1) 和可溶性选择素水平明显增高, 这将使单核巨噬细胞粘附于内皮并移行增殖于内膜下增加。Nofer ZR 等^[10]发现 HDL3 通过减少 IP3 生成, 抑制凝血酶, 导致血小板聚集, 血栓形成。而活化的血小板所释放的 P- 选择素又可使白细胞进入内膜下, 参与斑块形成。可见炎症也可加速脂蛋白促 As 形成作用。

高血压是 As 形成的重要危险因素。高血压病人血管紧张素 II 增高, 它通过刺激血管平滑肌生长而参与 As 的形成^[11, 12]。高血压时血浆中过氧化氢、超氧阴离子和羟基等自由基增高, 内皮生成 NO 减少, 增加白细胞粘附和外周阻力, 促进炎症反应^[1]。

感染作为 As 的重要发病原因, 近年来有不少报道^[13]。基于在斑块中找到诸如肺炎衣原体、疱疹病毒和巨细胞病毒等病原体, 以及 C- 反应蛋白和热休克蛋白等这些标志着炎症的蛋白增高, 因而有人建议用抗生素来治疗冠心病。为此, 1998 年 12 月法国卫生研究院及 Merieux 基金会在法国的 Annecy 组织了一次感染与 As 研讨会^[14]。初步得出了 15 点结论, 对感染学说作了恰当的评价。基本观点是: “As 过程是炎症反应过程。从现有的流行病学、病理学和动物模型的研究资料来看, 感染与 As 之间是否存在着必然的因果关系, 还不能作出最后判断。As 病变中发现的病原体是直接引起病理变化还是通过免疫反应起作用尚未明确。可能与其他危险因素共同起作用”。其他如血流切变应力、免疫复合物和同型

半胱氨酸等也与 As 发生有关。而这些因素的致 As 作用也不同程度的与致炎症作用有关。

既然 As 可以认为是一种慢性炎症,一种机体对损伤的反应。那么它是怎样发生和发展起来的?对引起反应的一些化学因子、细胞因子及一些免疫因子的阐明,使得为解决 As 炎症机制开辟了一条更为明确的途径^[15]。这些因子将 As 灶内各种细胞间通过自分泌与旁分泌,相互联系,相互影响,才使得病变得以发展。所以认识细胞间相互作用的机制并加以阻断,将结束这一炎症过程,达到防治 As 的目的。这为今后研究 As 的方向提出了一条新的思路。

内皮细胞损伤(多半是功能性损伤)是 As 发生的启动步骤。其功能降低主要表现在正常的抗凝、抗细胞粘附和抗氧化机能减弱。与此同时,内皮细胞和血小板表达的粘附分子(主要是 P-选择素和 ICAM-1)和 MCP-1 增高。 α -LDL 及一些炎症因子,如 IFN- γ 、TNF α 、IL-1 均可刺激 MCP-1 表达上调,导致单核细胞移行至内膜下并增殖。其他一些细胞,如平滑肌细胞(SMC)和巨噬细胞也能产生 MCP-1,使单核-巨噬细胞在内膜下不断增殖并分化成泡沫细胞,使病灶逐步发展。高血浆胆固醇、 α -LDL 及一些炎症因子也参与这一过程。内皮细胞产生的 MCSF/GMCSF 使单核-巨噬细胞增殖。PDGF 使 SMC 增殖并移行至内膜下。As 斑块中 MCP-1 高度表达是内膜单核-巨噬细胞募集的主要因素,而 α -LDL 除对单核细胞有趋化作用外,尚能抑制单核-巨噬细胞移动,从而使单核巨噬细胞在局部集中并发展成粥样斑块。

平滑肌细胞(SMC)的增殖是 As 形成中的重要环节。它与一些生长因子的作用有关。血小板和巨噬细胞产生的 PDGF 和平滑肌自分泌的 PDGF 样生长因子,均可促进 SMC 增殖。IL-8 可吸引 T 淋巴细胞。它也是血管生长因子,能诱导 SMC 增殖、移行。活化的 SMC 和巨噬细胞分泌的 VEGF、bFGF、TGF- β 、IGF 及 IL-1、TNF α 与 SMC 增殖、趋化也有一定关系。关于各种细胞产生的化学因子、细胞因子及生长因子及炎症介质见表 1。

免疫过程一直被认为是炎症的标志^[16]。在 As 灶区同样存在大量的 T-淋巴细胞。它与白细胞一样被趋化进入内膜下。活化的巨噬细胞可表达 HLA-DR 等 II 类组织相容性抗原。T 细胞与这种抗原结合就被活化,分泌出各种细胞因子(TNF α 和 IFN γ),增强炎症反应。IFN γ 的主要作用是诱导内皮细胞和 SMC 表达产生 II 类 HLA 分子,也可能对 T 细胞活化有影响。

表 1. 与 As 形成有关的细胞因子

细胞名称	产生的因子
血小板	PDGF、PD-ECGF、EGF、TGF- α 、IGF-1
巨噬细胞	VEGF、bEGF、HB-EGF、MCP-1、TGF α 、IL-1、TNF α 、PGE、 α -LDL MCSF GMCSF IGF-1 PDGF
内皮细胞	PDGF、bFGF、MCP-1、MCSF、GMCSF、IL-1、TNF α 、NO、PGI ₂ 、 α -LDL
平滑肌细胞	VEGF、bFGF、TGF β 、IL-1、TNF α 、MCP-1、PDGF、IGF-1、MCSF、GMCSF、PGE、HB-EGF

* 引自 R. Ross Nature V. 362(29) Apr. 1993

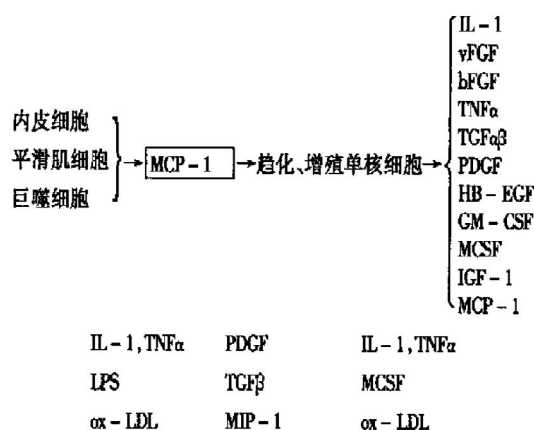
表中:

MCSF	monocyte colony stimulating factor
GMCSF	granulocyte monocyte colony stimulating factor
TGF- β	transforming growth factor
MIP-1	macrophage inflammation protein
HB-EGF	heparin-binding epidermal growth factor like growth factor
IGF-1	insulin-like growth factor
IFN γ	interferon γ
IL-1	interleukin 1
TNF α	tumor necrosis factor α

氧化型低密度脂蛋白(α -LDL)可能成为一种抗原。另外,由巨噬细胞产生的热休克蛋白 60,也可引起自家免疫反应。在 As 的免疫反应中,CD40L (CD154)和 CD40 的作用是非常重要的,它参与自身免疫反应。在斑块中,许多细胞包括内皮细胞、巨噬细胞、SMC、T 淋巴细胞、血小板均可表达 CD40L^[17]和 CD40,而巨噬细胞是表达 CD40L-CD40 的主要细胞,但正常不表达。在 IL-1 β 、TNF α 、IFN γ 等炎症因子作用下表达明显增加。通过 CD40L-CD40 进行细胞间信息传递,对内皮细胞、巨噬细胞、SMC、CD4+ T 细胞的炎症反应进行调节。在斑块内,它是激活淋巴细胞的重要条件,并可刺激它们表达和产生与 As 有关的活性物质。由此证明,在 As 发展过程中有免疫反应的积极参与,成为炎症发展的基础。实验证明,阻断 CD40L-CD40 的接触,可明显减轻 As 的发展^[18]。当然同时也降低了免疫反应。

在 As 形成过程中,补体系统也积极参与^[19]。在粥样硬化灶内可测得各种补体成分,尤其是 C3b-9 的终末复合物。在胆固醇沉积早期即可发生补体被激活,提示脂质可能是激活补体的因素。激活的补体可趋化单核细胞,诱导巨噬细胞产生 IL-1,诱导内皮细胞表达粘附分子,并使巨噬细胞转化为泡沫细胞。IL-1 及 TNF α 能进一步导致内皮细胞功能改变,促进 SMC 增殖。综上所述,无疑可将 As 理解为是一种慢性炎症病理过程。尽管它发生的原因可以是多方面的,但所导致的是一条相似的发展途径,结

果形成 As 灶。在这一过程中, 内皮细胞、巨噬细胞和 SMC 始终是构成 As 灶的三要素。三者通过化学因子、细胞因子和生长因子相互促进相互作用, 构成了一种复杂的网络, 使 As 发生发展。而淋巴细胞作用是一种重要的辅助细胞, 引起 As 灶内的免疫反应, 更加重了这一网络的复杂性。ox-LDL、脂多糖 (LPS) 作为一种刺激因素, 也参与了这一过程的发展。现将这些因子的产生与作用以下图概括:



动脉粥样硬化(As)炎症学说的提出, 实质上是对 As 发病机理研究的概括和启示。过去的研究基本上只是从某一方面进行深入研究。当然在一定程度上还是需要的。但问题是不从疾病本质的整体去深入, 就不能根本解决问题。所以至今尚不能作出更满意的解决办法。而以 As 是一种炎症的观点出发, 就必须从解决炎症发生发展的基本环节出发, 去打断这一网络形成的主要环节, 才能真正达到防治的目的, 当然要做到这点还需要进行大量深入的研究。在炎症的表现中有损伤一面, 也有抗损伤一面, 不能一概而论。但至少炎症学说的提出, 给予我们一些新的启示, 展现出一种新的研究方向和途径。相信在这一理论的指导下, 对于 As 发病机理的研究将更有成效。R. Ross 教授已于 1999 年 3 月因癌症逝世, 在这里我们对他的逝世表示深切的怀念。他的研究以及所提出的一系列关于 As 发生机制的理论^[1, 20], 将会指引广大的 As 研究工作者, 朝着正确的方向走向光明的彼岸。

本文提出的一些不成熟的观点仅供参考。如有不当之处, 请批评指正。但我的本意是希望就此能引起一些讨论, 如对今后的工作能有一点启发, 实感欣慰。

参考文献

[1] Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 115- 126

[2] Leinonen M, Soiklu P, et al. Infectious and atherosclerosis. [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2000, **34** (1): 12- 20

[3] Kiehl S, Egger G, May M, et al. Chronic infectious and risk of carotid atherosclerosis prospective results from a large population study [J]. *Circulation*, 2001, **103** (8): 1 064- 070

[4] Koerig W. Inflammation and coronary heart disease: an overview [J]. *Cardiol Rev*, 2001, **9** (1): 31- 35

[5] Yu H, Rifin N. High sensitivity CRP and atherosclerosis, from theory to therapy clinic [J]. *Biochemistry*, 2000, **33** (8): 601- 610

[6] Albert MA, Ridker PM. The role of CRP in cardiovascular disease risk [J]. *Curr Cardiol Rep*, 1999, **1** (2): 99- 104

[7] de Boer OJ, van der Wal AC. Atherosclerosis, inflammation, and infection [J]. *J Pathol*, 2000, **190** (3): 237- 243

[8] Memon RA, Stappaus L, Noor M. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (6): 1 536- 542

[9] Ooni K, Ala-Korpel M. Modified LDL-trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima [J]. *J Inter Med*, 2000, **247** (3): 359- 370

[10] Nofer JR, Walter M, et al. HDL3 mediated inhibition of thrombin induced platelet aggregation and fibrinogen binding occurs via decreased production of phosphoinositide derived second messengers 1, 2-Diacylglycerol and Inositol 1, 4, 5-triphosphate [J]. *Arterioscler Thromb Vas Biol*, 1998, **18**: 861- 869

[11] Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KD. Infection and inflammation induced proatherogenic changes of lipoprotein [J]. *J Infect Dis*, 2000, **181**: 462- 472

[12] Kränzhöfer R, et al. Angiotensin induces inflammatory activation of smooth muscle cell [J]. *Arterioscler Thromb Vas Biol*, 1999, **19**: 1 623- 629

[13] Kuvin JT, Kimmelstiel CR, et al. Inflammation causes of atherosclerosis [J]. *Am Heart J*, 1999, **15**: 216- 226

[14] Protkin SA. International symposium on infection and atherosclerosis [J]. *Am Heart J*, 1999, **138**: 417- 560

[15] Reape TJ, Groot PHE, et al. Chemokines and atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 1999, **147**: 213- 225

[16] Bhakdi S. Pathogenesis of atherosclerosis. infectious versus immunopathogenesis [J]. *A N Connect Herz*, 2000, **25** (2): 84- 86

[17] Mach F, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cell, SMC and macrophages implication for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**: 1 931- 936

[18] Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (13): 7 458- 463

[19] Vlachin R, et al. Immunoglobins and complement compounds in human aortic atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 1985, **55**: 35

[20] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s [J]. *Nature*, 1993, **362**: 801

(此文 2000- 07- 17 收到, 2001- 04- 01 修回)

(此文编辑 胡必利)